

**METABOLISMUS VON Δ 4-ANDROSTENDION,
TESTOSTERON UND 5 α -DIHYDROTESTOSTERON
DURCH SKELETT-, HERZ- UND
MAGENMUSKULATUR DES HUHNS**

Albert Geiselbrecht

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik II, Klinikum
Großhadern, der Universität München

Direktor:

Prof. Dr. med. G. Paumgartner

METABOLISMUS VON Δ^4 -ANDROSTENDION, TESTO-
STERON UND 5α -DIHYDROTESTOSTERON DURCH
SKELETT-, HERZ- UND MAGENMUSKULATUR DES
HUHNS

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktor-
würde in der gesamten Medizin an der
Ludwig Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von Albert Geiselbrecht
München 1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H.J. Karl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Paumgartner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6.12.1979



METABOLISMUS VON Δ^4 -ANDROSTENDION, TESTOSTERON
UND 5α -DIHYDROTESTOSTERON DURCH SKELETT-, HERZ-
UND MAGENMUSKULATUR DES HUHNES

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seite
I) <u>Einführung</u>	1
II) <u>Problemstellung</u>	5
III) <u>Methodik</u>	6
1) Apparate.....	6
2) Reagenzien.....	7
3) Steroidreinsubstanzen.....	8
4) Reaktionslösungen.....	9
5) Versuchstiere.....	9
6) Arbeitsvorschrift.....	10
a) Inkubation.....	10
b) Aufarbeitung der Inkubations- ansätze.....	12
c) Papierchromatographie.....	12
d) Gaschromatographie.....	14
e) Radioaktivitätsmessung.....	21
f) Berechnung.....	22
IV) <u>Ergebnisse</u>	24
1) In-Vitro-Metabolismus von Δ^4 - Androstendion.....	24

2)	In-Vitro-Metabolismus von Testosteron.....	26
3)	In-Vitro-Metabolismus von 5 α -Dihydrotestosteron.....	28
4)	Die Ergebnisse - bezogen auf Skelett-, Magen- und Herzmuskel	30
V)	<u>Diskussion</u>	33
1)	Besprechung der Methode.....	33
a)	Inkubation.....	33
b)	Papierchromatographie.....	34
c)	Gaschromatographie.....	34
2)	Besprechung der Ergebnisse.....	39
a)	Androgenmetabolismus durch Skelettmuskulatur.....	39
b)	Androgenmetabolismus durch Herzmuskulatur.....	40
c)	Androgenmetabolismus durch die glatte Magenmuskulatur.....	41
d)	Alters- und Geschlechtsabhängigkeit vom Androgenmetabolismus an Muskelgewebe.....	42
VI)	<u>Zusammenfassung</u>	44
VII)	<u>Literaturangaben</u>	47

I EINFÜHRUNG

=====

An einer Reihe von Tieren (15) und am Menschen (1) ist nachgewiesen worden, daß, neben der Leber, verschiedene Organe wie Prostata und Epidydimis fähig sind, Testosteron und andere Androgene zu metabolisieren.

Aus zwei Gründen ist der extrahepatische Stoffwechsel, vor allem von $\Delta 4$ -Androstendion und Testosteron, so interessant:

1. Durch eine einfache Reduktion am C-Atom 17 des Steranrings von $\Delta 4$ -Androstendion entsteht Testosteron, dessen biologische Aktivität wesentlich höher ist. (Siehe Abb. 1)
2. Durch eine 5α -Reduktion von Testosteron entsteht 5α -Dihydrotestosteron, dessen myotrophe Potenz noch wesentlich stärker ist, als die von Testosteron (18, 25). (Siehe Tabelle 1)

Davon ausgehend beschäftigen sich eine Reihe von Untersuchungen mit der Frage, ob mit der bekannten myotrophen Wirkung von Testosteron, $\Delta 4$ -Androstendion und der 5α -hydrierten Androgene (6) auch ein Metabolismus derselben verbunden ist (14,17,27,28,29).

Am Rattenmuskel konnte bisher nur ein Abbau von 5α -Dihydrotestosteron zu den 5α -Androstandiolen festgestellt werden (22,23), am Skelettmuskel des Hundes wurde ein Metabolismus von Testosteron zu

44-Androstendion (27) und am Hasenmuskel ein Metabolismus von 44-Androstendion zu Testosteron (28) beschrieben.

Beim Menschen konnte bisher lediglich im fetalen Muskelgewebe eine 5 α -Reduktion von Testosteron zu 5 α -Dihydrotestosteron festgestellt werden (17), während im ausgereiften Muskelgewebe nur ein Abbau von 5 α -Dihydrotestosteron zu den 5 α -Androstan-
diolen und zu 5 α -Androsteron bekannt ist (1).

Somit konnte bisher - vom menschlichen Feten abgesehen - noch nicht der Beweis geführt werden, daß im Muskelgewebe Testosteron zu dem wesentlich stärker myotroph wirksamen 5 α -Dihydrotestosteron reduziert wird.

Hingegen stellten KARL und RAITH bei vergleichenden Untersuchungen an Erythrozyten fest, daß, im Gegensatz zum Menschen, die kernhaltigen Erythrozyten des Huhnes eine 5 α -Reduktion von Testosteron zu 5 α -Dihydrotestosteron bewirkten (16).

Es stellt sich die Frage, ob diese besondere Enzymausstattung auf die Erythrozyten beschränkt ist, oder ob auch andere Gewebe des Huhns, wie z.B. das Muskelgewebe, ähnliche Enzymsysteme besitzen. Daneben ist von Interesse, ob aus 44-Androstendion durch Reduktion am C-Atom 17 Testosteron entstehen kann, und zu welchen Metaboliten 5 α -Dihydrotestosteron abgebaut wird.

Gewichtszunahme des Kapaunkammtest
M. temporalis des kastr.
Meerschweinchens

5 α -Dihydrotestosteron	230%	100%
Testosteron	100%	100%
3 α 5 α -Androstandiol	70%	60%
3 β 5 α -Androstandiol	-	3%
4 α -Androstendion	-	13%
5 α -Androsteron	-	15%
5 α -Androstandion	10%	13%
5 β -Dihydrotestosteron	-	2%
5 β -Androsteron	-	0%

Tabelle 1:

Vergleich der biologischen Aktivität verschie-
dener Androgene in zwei biologischen Testen
(8, 18)

II PROBLEMSTELLUNG

=====

Es ist zu klären:

Gibt es bei Huhn und Hahn (Leghornrasse) einen Androgenmetabolismus durch Muskelgewebe - und zwar durch die verschiedenen Muskelarten Skelett-, Herz- und Magenmuskel?

Bestehen Unterschiede zwischen quergestreifter Muskulatur, glatter Muskulatur und Herzmuskulatur?

Kann man geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Tieren feststellen?

Bestehen Unterschiede zwischen Jungtieren und erwachsenen Tieren?

Als Parameter dienen die 5α -reduzierten Metaboliten von 44 -Androstendion, Testosteron und 5α -Dihydrotestosteron.

III METHODIK =====

1) Apparate

Warburgscher Schüttelinkubator Modell V 166
Fa. Braun/Melsungen

Radiopapierchromatograph Modell 7201
Fa. Packard, Frankfurt/Main

Gaschromatograph Modell 7800
Fa. Packard, Frankfurt/Main

Gasfraktionskollektor Modell 850
Fa. Packard, Frankfurt/Main

Flüssigkeitsszintillationszähler
Modell Betaszint BF 5000
Fa. Berthold, Wildbad

Durchflußreaktor RCG 170 mit Proportionalzählrohr
Fa. Bodenseewerk Perkin Elmer, Überlingen

2) Reagenzien

Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD)

Nicotinamid-adenin-dinucleotid, red. (NADH)

Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat (NADP)

D-Glukose-6-phosphat, Di-Natriumsalz

D-Glukose-6-phosphat-dehydrogenase

Die obengenannten Substanzen wurden von der

Fa. Boehringer, Mannheim bezogen.

D-Glukose 50%ig, Fa. Heinze, Berlin

Magnesiumtrisilikat, Korngröße 60-100 mesh/O,15-O,25 (Florisil), Fa. Serva, Heidelberg

Aluminiumoxyd Al_2O_3 , stand., Aktivitätsstufe II-III
Fa. Merck, Darmstadt

Gaschrom Q, 80-100 mesh, mit 1% Silikon XE 60 beschichtet, Fa. Applied Science Lab.,
State College, PA., USA

Hexamethyldisilazan, Fa. Schuchardt, München

Trimethylchlorsilan, Fa. Serva, Heidelberg

Pyridin, Fa. Merck, Darmstadt

Szintillationslösung "Bray"

Fa. Roth, Olching/München

Methanol, Äthanol, Petroläther, Chloroform, iso-Octan wurden von der Fa. Merck, Darmstadt bezogen

Whatman Filterpapier Nr. 1

3) Steroid-Reinsubstanzen

Radioaktiv markierte Steroide:

(4-¹⁴C)-Testosteron

(4-¹⁴C)-~~4~~4-Androsten-3,17-dion

(1,2-³H)-~~4~~4-Androsten-3,17-dion

(4-¹⁴C)-5 α -Dihydrotestosteron

(1,2-³H)-5 α -Dihydrotestosteron

Diese Steroide wurden von der Fa. New England Nuclear Corporation (NEN), Dreieichenhain bei Frankfurt/Main bezogen.

Nicht radioaktiv markierte Steroide:

Die aufgeführten Trivialnamen oder Abkürzungen werden im Text verwendet.

Androst-4-en3,17-dion = ~~4~~4-Androstendion

Androst-4-en17 β -ol-3-on = Testosteron

5 α -Androstan-3,17-dion = 5 ~~α~~ -Androstandion

5 α -Androstan-17 ~~β~~ -ol-3-on = 5 α -Dihydrotestosteron
= 5 ~~α~~ -DHT = DHT

5 α -Androstan-3 ~~α~~ -ol-17-on = 3 ~~α~~ 5 α -Androsteron

5 α -Androstan-3 α ,17 β -diol = 3 ~~α~~ 5 α -Androstandiol

5 α -Androstan-3 β ,17 β -diol = 3 β 5 α -Androstandiol

Alle genannten Steroide wurden als Referenzsubstanzen von der Fa. Merck, Darmstadt bezogen.

4) Reaktionslösungen

Inkubationslösung:

- 4 mg NAD
- 4 mg NADP
- 4 mg NADH
- 6 mg Glukose-6-Phosphat
- 0,07 ml Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
- 0,04 ml Glukose-Lösung (50%ig)
- 9,89 ml Phosphatpuffer nach Sörensen 1/15 m,
pH 7,0
(Dinatriumhydrogenphosphat 1/15 m /
Kaliumdihydrogenphosphat 1/15 m (61/39;V/V))

Silylierungsmittel:

Pyridin, Hexamethyldisilazan und Trimethylchlor-silan werden im Verhältnis 1/10/1 (V/V/V) jeweils frisch zusammengegeben.

5) Versuchstiere

Versuchstiere waren:

- 1 erwachsener Hahn
- 1 erwachsenes Huhn
- 1 Hähnchen, 10 Tage alt
- 1 Hähnchen, 20 Tage alt

Die Tiere entstammten der Leghorn-Rasse und wurden von der Fa. Huber/Amperhof in Olching bei München bezogen.

6) Arbeitsvorschrift

a) Inkubation

Das frisch entnommene Muskelgewebe wurde sofort in eisgekühlte, physiologische Kochsalzlösung gebracht. Skelettmuskel wurde aus dem Muskulus Quadrizeps Femoris, Magen- und Herzmuskel aus der Muskelschicht dieser Hohlorgane entnommen.

Das Gewebe wurde in physiologischer Kochsalzlösung klargespült, abgetupft und mit der Schere fein zerkleinert. Jeweils 100 mg Gewebe wurde 2 Stunden lang bei 37°C mit dem ^{14}C -markierten Hormon (Aktivität ca. 250 000 cpm) oder mit dem ^3H -markierten Hormon (Aktivität ca. 1 Million cpm) in 1,5 ml Inkubationslösung im Warburgapparat (Schüttelfrequenz 100/min) ohne "Begasung" inkubiert. (Siehe Abb. 2)

Die radioaktiv markierten Hormone waren vorher, in Äthanol gelöst, in die Inkubationsgefäße pipettiert und zur Trockene gebracht worden. (Siehe Abb. 2)

Das Gewebe wurde innerhalb von 20 Minuten zur Inkubation gebracht.

Anschließend wurde das Inkubat bis zur weiteren Aufarbeitung bei -30°C eingefroren.

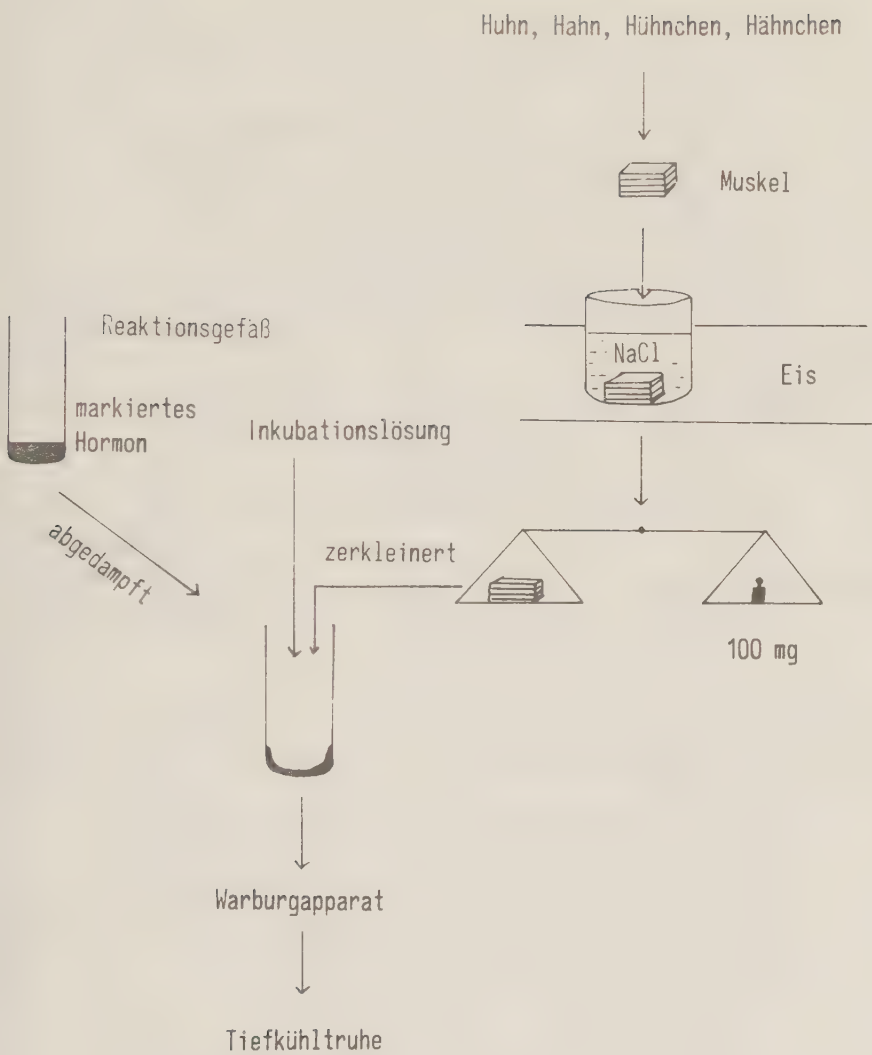


Abb. 2: Inkubation

b) Aufarbeitung der Inkubationsansätze

Nach dem Auftauen wurden die Gewebsansätze auf mit 1,5 g Magnesiumtrisilikat (Florisil) beschickte Glassäulen - die mit H_2O vorgewaschen waren - gegeben und mit 20 ml H_2O nachgewaschen. (Siehe Abb. 3) Die enthaltenen Steroidhormone wurden dabei aus der wässrigen Lösung an Florisil adsorbiert.

Die Elution von der Florisilsäule erfolgte mit 4 mal 2 ml Äthanol, wobei der Durchlauf an einer mit 1,0 g Aluminiumoxyd beschickten Glassäule nachgereinigt wurde. Diese Extraktion erfolgte nach den Angaben von WIEDEMANN et al (1970) (30).

Das Eluat wurde mit Stickstoff zur Trockene gebracht, durch tropfenweiser Zugabe von Methanol-Chloroform (V/V;50/50) aufgelöst und auf den Papierchromatogrammstreifen aufgetragen.

c) Papierchromatographie

Die Papierchromatographie erfolgte in einem temperaturkonstanten Raum bei $23^{\circ}C$. Die Extrakte der verschiedenen Gewebsansätze wurden in dem System Petroläther/Methanol/Wasser (50/35/15;V/V/V) (BUSH A₂ 1952) absteigend chromatographiert.

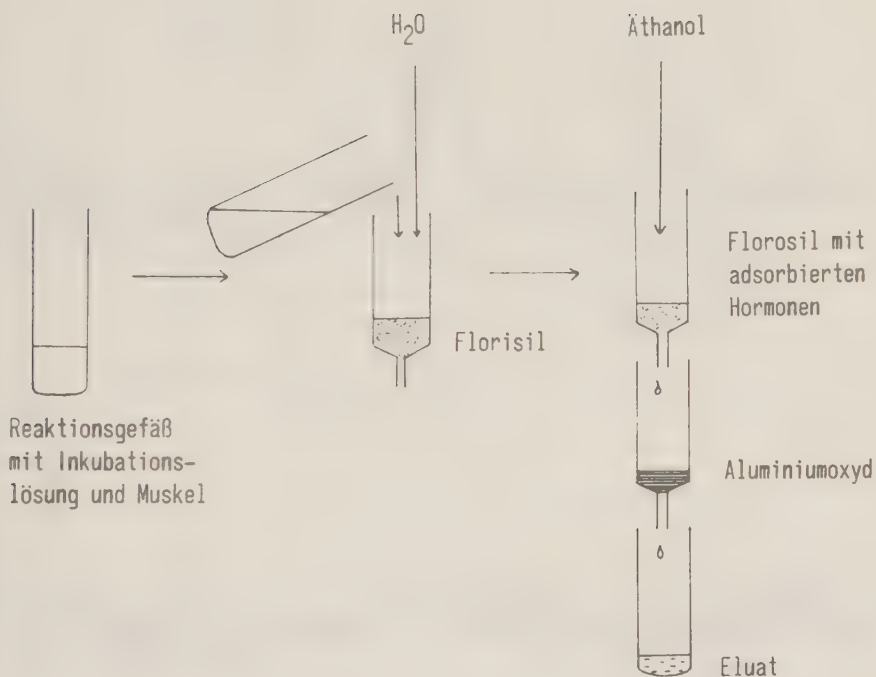


Abb. 3: Aufarbeitung der Inkubationsansätze

Lokalisiert wurden Testosteron, Δ^4 -Androstendion und 5α -Dihydrotestosteron und deren Metaboliten auf dem Papierchromatogramm mit einem Radiopapierchromatographen anhand von markierten Referenzsteroiden auf Vergleichschromatogrammen. (Siehe Abb. 4, Abb. 5 und Abb. 6)

Anschließend wurde das Papierchromatogramm entsprechend der Radioaktivitätsverteilung in Zonen aufgeteilt. Diese Radioaktivität-Peaks wurden mit Methanol/Chloroform (50/50;V/V) eluiert und jeweils ein aliquoter Teil davon in einem Flüssigkeitsszintillationszähler gemessen.

Das übrige Eluat wurde zur Gaschromatographie unter Stickstoff zur Trockene gebracht.

d) Gaschromatographie

Zur Gaschromatographie wurden den einzelnen Eluaten des Papierchromatogramms, je nach Zone verschieden, folgende nicht radioaktiv markierte Steroids-substanzen als interne Standards zugegeben und zur Trockene gebracht:

3α 5α -Androstandiol, 3β 5α -Androstandiol,
 5α -Androsteron, 5α -Dihydrotestosteron
(je 50 μ g in Äthanol gelöst)

Testosteron, 5α -Androstendion, Δ^4 -Androstendion (je 100 μ g in Äthanol gelöst).

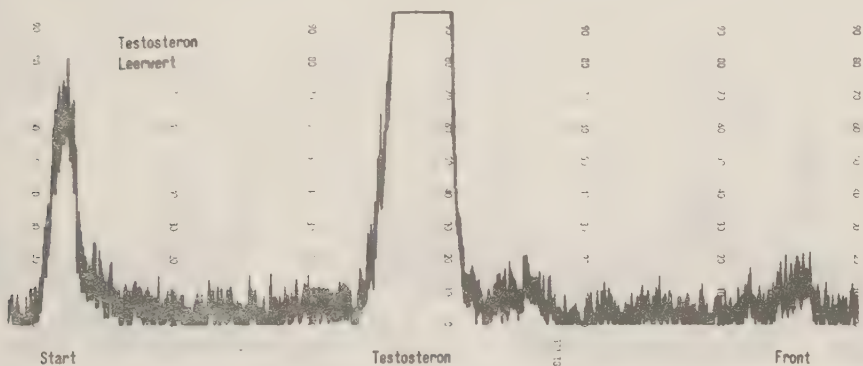
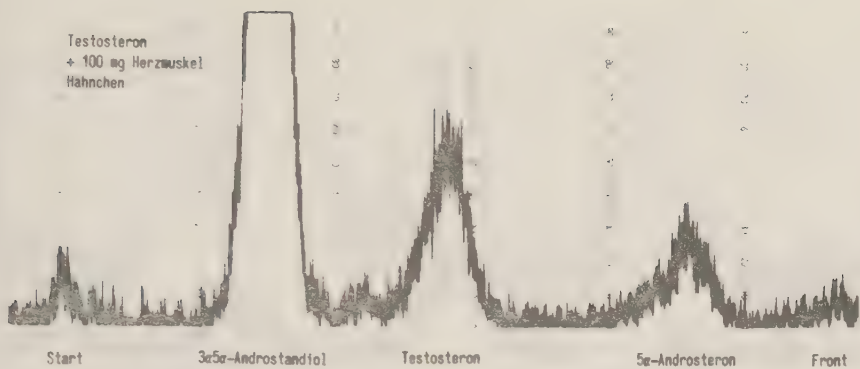


Abb. 4:

Oben: Die Abbildung zeigt die Auftrennung des Substrats Testosteron und der Metaboliten ($3\alpha 5\alpha$ -Androstandiol und 5α -Androsteron)

Unten: Zum Vergleich der zugehörige Kontrollansatz

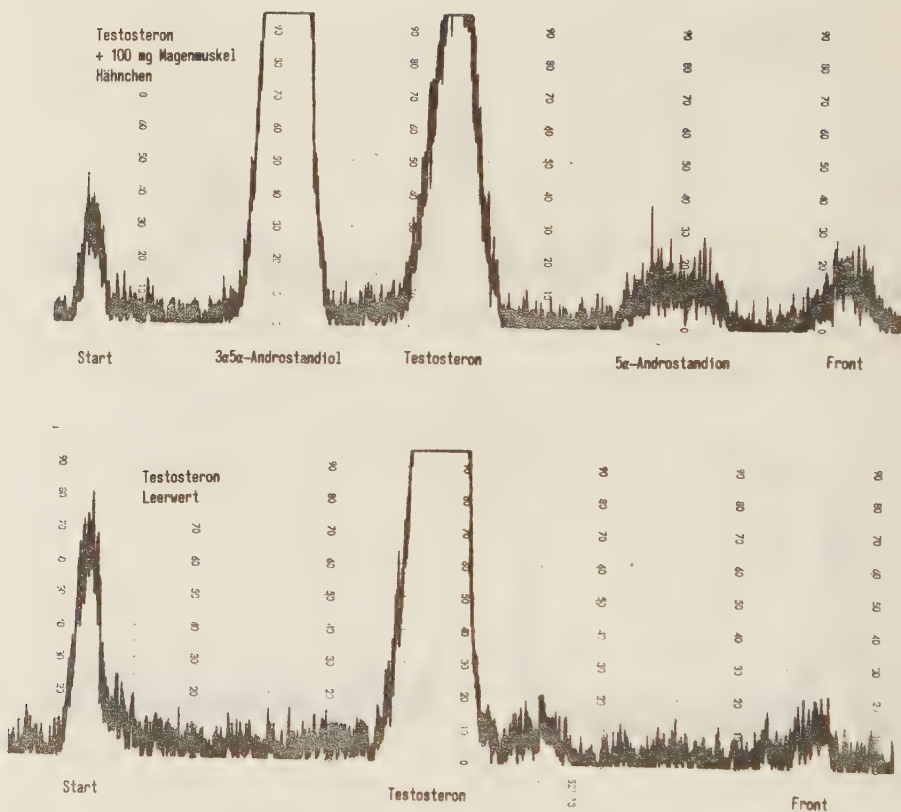


Abb. 5:

Oben: Die Abbildung zeigt die Auftrennung des Substrats Testosteron und der Metaboliten (3α5α-Androstadiol und 5α-Androstandion)

Unten: Zum Vergleich der zugehörige Kontrollansatz

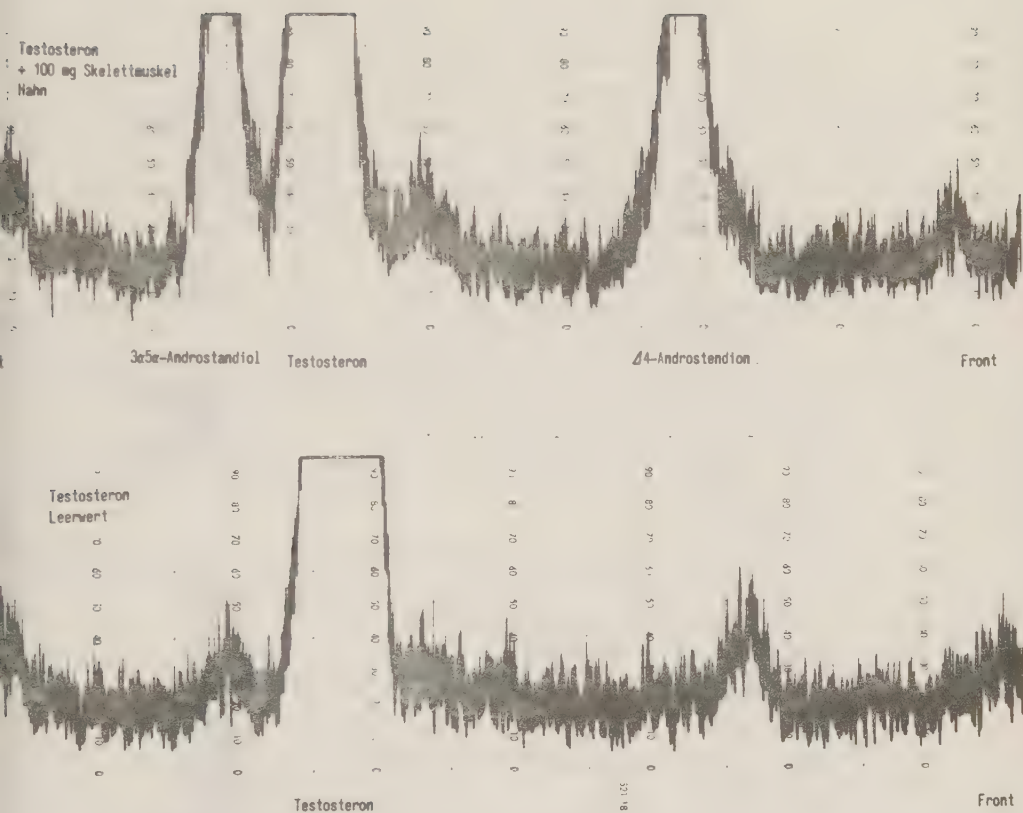


Abb. 6:

Oben: Die Abbildung zeigt die Auftrennung des Substrats Testosteron und der Metaboliten (3α5α-Androstandiol und Δ4-Androstendion)
 Unten: Zum Vergleich der zugehörige Kontrollansatz

Zu den völlig wasserfreien Extrakten wurden 0,24 ml Silylierungsmittel zugesetzt. Nach 18-stündiger Reaktionszeit bei Zimmertemperatur wurden die Proben mit Stickstoff zur Trockene gebracht und in 50 μ l Iso-Oktan gelöst. Die in den Proben enthaltenen Steroide wurden dann gaschromatographisch aufgetrennt. (Siehe Abb. 7)

Vor der Gaschromatographie wurden jeweils die Funktionsfähigkeit und Dichtigkeit des Gaschromatographiesystems mit der Wiederfindung einer bekannten Impulsmenge silylierten ^{14}C -Testosterons geprüft.

Die Bedingungen der Gaschromatographie waren folgende:

Glassäule: Länge 9 ft, Innendurchmesser 2,5 mm

Säulenfüllmaterial: 1% XE 60 auf Gaschrom Q

Trärgas: nachgereinigter Stickstoff

Gasfluß: 40 - 60 ml/min

Säulentemperatur: temperaturprogrammiert 170 bis 225°C bei einer Temperaturerhöhung von 9,5°C/min

Durch die Vortrennung im Papierchromatogramm war es möglich, für die in Frage kommenden Hormone, je nach Retentionszeit, ein eigenes Temperaturprogramm anzuwenden.

Bei der Trennung von 5α -Androstadiolen, Testosteron und 5α -Androsteron wurde die Säule bei einer Anfangstemperatur von 170°C nach 10 Minu-

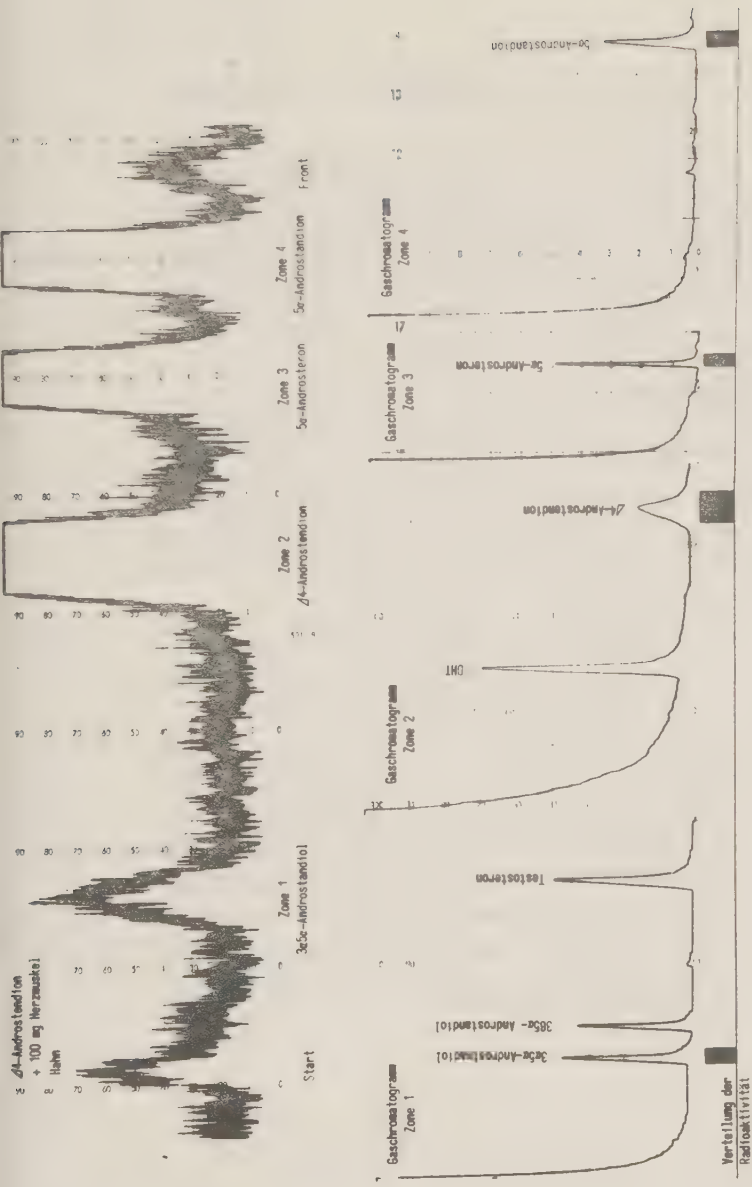


Abb. 7: Oben: Papierchromatogramm mit 4 Radioaktivitätspeaks

Unten: Gaschromatogramme der 4 Zonen mit Verteilung der Radioaktivität. Dabei erscheint die Radioaktivität von Zone 1 unter 30-50-Androstendiol, die von Zone 2 unter 44-Androstendiol, die von Zone 3 unter 50-Androstendiol und die von Zone 4 unter 50-Androstendiol.

ten mit einer Temperatursteigerung von $9,5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ bis auf 225°C aufgeheizt.

Bei der Trennung von 5α -Dihydrotestosteron, Δ^4 -Androstendion und 5α -Androstandion wurde die Säule bei einer Anfangstemperatur von 190°C sofort nach Einspritzung der Hormone mit $9,5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ aufgeheizt. Durch diese differenzierte Programmierung war eine Zeitersparnis möglich.

Detektortemperatur: 230°C

Flammenionisationsdetektor: Wasserfluß 40 ml/min
Luftfluß 600 ml/min, Detektorspannung 50 V

Zur Gaschromatographie wurden 10 μl der Probe auf die Säule gespritzt und 10 μl zur Messung der Gesamtaktivität in ein Messglas zur Flüssigkeits-szintillationsmessung gegeben.

Nach der Passage durch die Säule wurden das Trägergas und die darin enthaltenen gasförmigen Steroide durch einen "Gassplitter" im Verhältnis 1 : 5 (V/V) geteilt. 1/6 des Gases wurde in einen Flammenionisationsdetektor zur Registrierung der zugesetzten nicht radioaktiv markierten Steroide geleitet. Die restliche Gasfraktion (5/6 des Gases) wurde einem Gasfraktionskollektor zugeführt. Dabei wurden die im Trägergas enthaltenen Steroide anhand von Massenpeaks der "stummen Standards" an mit Watte gefüllten Glasröhrchen separiert und kondensiert.

e) Radioaktivitätsmessung

Die ^{14}C - und ^3H -Aktivität in den einzelnen Gasfraktionen wurde - ebenso wie die Aktivität in den einzelnen Zonen des Papierchromatogramms - in einem Flüssigkeitsszintillationszähler gemessen.

Dazu wurde die Watte aus den Röhrchen des Gasfraktionskollektors direkt in die Meßgläschen gegeben und 10 ml Szintillationsflüssigkeit hinzugefügt.

Die Einstellung des Szintillationszählers wurde folgendermaßen gewählt:

Kanal I: Untere Schwelle = 0 SKT

Obere Schwelle = 1000 SKT

Kanal II: Untere Schwelle = 0 SKT

Obere Schwelle = 360 SKT

Kanal III: Untere Schwelle = 90 SKT

Obere Schwelle = 630 SKT

Meßdauer: 10 min/Probe, bei Erreichung eines Meßfehlers kleiner 1,5% kürzer.

Aus Kanal I ist die Gesamtaktivität der Probe zu ersehen, Kanal II gibt die ^3H -Aktivität, Kanal III die ^{14}C -Aktivität an.

Bei Proben über 1600 cpm lag der prozentuale Fehler der Messung kleiner gleich 1,5%.

f) Berechnung

Die durch die Analyse gefundenen Mengen von zugesetztem markierten Hormon und dessen Metaboliten errechnen sich aus der Verteilung der Radioaktivität im Papierchromatogramm (PCG). Dabei wird die gesamte Aktivität im PCG gleich 100% gesetzt. Für jede Zone des PCGs wird deren Anteil an diesen 100% errechnet.

Ist die Trennung im PCG unvollständig (z.B. lassen sich 3α -Androstendiol, 3β -Androstendiol und Testosteron im System BUSH A₂ nicht eindeutig auftrennen), so werden deren Anteile aus dem Verhältnis der Aktivitäten in den entsprechenden Gasfraktionen errechnet.

$$A_{Z1} + A_{Z2} + \dots + A_{Zn} = A_{PCG} = 100\%$$

A_{Z1} : Aktivität in der Zone 1 des PCG

A_{Z2} : Aktivität in der Zone 2 des PCG

A_{Zn} : Aktivität in der Zone n des PCG

(n = Anzahl der Zonen)

A_{PCG} : Gesamtaktivität im Papierchromatogramm

Anteil der Zone X an der Gesamtaktivität des PCG:

$$T_X = \frac{A_{ZX} \cdot 100}{A_{PCG}}$$

T_X : Anteil der Zone X an der Gesamtaktivität
des PCG in Prozent

A_{ZX} : Aktivität in der Zone X des PCG

Sind in einer Zone ZX mehrere Hormone (Anzahl = N)
nicht aufgetrennt, so errechnet sich der Anteil
eines dieser Hormone = HX wie folgt:

$$HX = \frac{A_{GX}}{A_{G1} + A_{G2} + \dots + A_{GN}} \cdot T_X$$

A_{G1} : Aktivität in der Gasfraktion des Hormons 1

A_{G2} : Aktivität in der Gasfraktion des Hormons 2

A_{GN} : Aktivität in der Gasfraktion des Hormons N

A_{GX} : Aktivität in der Gasfraktion des Hormons X

HX: Menge des Hormons HX, ausgedrückt in Prozent,
bezogen auf 100% Aktivität im PCG

IV ERGEBNISSE =====

1) In-Vitro-Metabolismus von Δ^4 -Androstendion (Siehe Tabelle 2)

Skelettmuskel:

Bei beiden erwachsenen Tieren war nur ein unerheblicher Metabolismus von Δ^4 -Androstendion feststellbar, beim Hahn entstand wenig 5α -Androstendion.

Die beiden Jungtiere metabolisierten mehr Δ^4 -Androstendion; beim Hühnchen waren als Metaboliten 5α -Androstendion und wenig 5α -Androsteron, beim Hähnchen war 5α -Androsteron nachweisbar.

Magenmuskel

Die erwachsenen Tiere reduzierten Δ^4 -Androstendion zu 5α -Androstendion und weiter zu 5α -Androsteron.

Beim Huhn fand eine geringe Konversion zu Testosteron statt.

Bei den beiden Jungtieren war die Umwandlungsrate höher als bei den beiden erwachsenen Tieren; als Metaboliten fanden sich beim Hähnchen 5α -Androsteron und $3\alpha 5\alpha$ -Androstendiol, beim Hühnchen $3\alpha 5\alpha$ -Androstendiol und ein hoher Prozentsatz Testosteron.

SKELETTMUSKEL

	Hahn	Huhn	Hähnchen	Hühnchen
<u>4-4-Androstendion</u>	74%	92%	57%	55%
Testosteron	-	-	-	<5%
5 α -Dihydrotestosteron	-	-	-	-
5 α -Androstendion	9%	<5%	-	32%
5 α -Androsteron	<5%	<5%	17%	6%
3 α -5 α -Androstandiol	-	<5%	<5%	-
3 β -5 α -Androstandiol	-	-	-	-

MAGENMUSKEL

	Hahn	Huhn	Hähnchen	Hühnchen
<u>4-4Androstendion</u>	45%	43%	15%	13%
Testosteron	-	5%	-	53%
5 α -Dihydrotestosteron	-	-	-	-
5 α -Androstendion	30%	25%	<5%	<5%
5 α -Androsteron	14%	26%	20%	<5%
3 α -5 α -Androstandiol	-	-	36%	14%
3 β -5 α -Androstandiol	-	-	-	-

HERZMUSKEL

	Hahn	Huhn	Hähnchen	Hühnchen
<u>4-4-Androstendion</u>	26%	67%	27%	53%
Testosteron	-	5%	-	18%
5 α -Dihydrotestosteron	-	-	-	-
5 α -Androstendion	51%	5%	-	12%
5 α -Androsteron	18%	11%	23%	12%
3 α -5 α -Androstandiol	<5%	11%	40%	<5%
3 β -5 α -Androstandiol	-	-	-	-

Tabelle 2:

Ergebnisse von Inkubationsversuchen mit
³H- oder ¹⁴C-markiertem 44-Androstendion

Herzmuskel

Beide weiblichen Tiere konvertierten Δ^4 -Androstendion zu Testosteron.

Bei sämtlichen Tieren war ein Metabolismus zu 5α -hydrierten Androgenen nachweisbar, wobei 5α -Androsteron, 5α -Androstendion bzw. $3\alpha 5\alpha$ -Androstandiol entstanden.

Altersspezifische Unterschiede waren nicht zu erkennen.

2) In-Vitro-Metabolismus von Testosteron

(Siehe Tabelle 3)

Eine 5α -Reduktion von Testosteron zu 5α -Dihydrotestosteron war bei keinem der Inkubationsversuche nachweisbar.

Skelettmuskel

Die Umwandlungsrate von Testosteron war bei beiden Jungtieren wesentlich höher als beim Hahn, bei diesem wiederum höher als beim Huhn.

Außer einer Konversion zu Δ^4 -Androstendion fand beim Hahn ein Abbau zu $3\alpha 5\alpha$ -Androstandiol statt. Bei den Jungtieren entstanden als Metaboliten 5α -Androstendion und $3\alpha 5\alpha$ -Androstandiol (Hähnchen), bzw. Δ^4 -Androstendion, 5α -Androstendion und 5α -Androsteron (Hühnchen).

SKELETTMUSKEL

	Hahn	Huhn	Hähnchen	Hühnchen
<u>Testosteron</u>	54%	93%	18%	7%
5 α -Dihydrotestosteron	-	-	-	-
Δ -4-Androstendion	17%	5%	-	42%
5 α -Androstandion	-	-	5%	20%
5 α -Androsteron	-	-	-	11%
3 α -5 α -Androstandiol	12%	-	59%	-
3 β -5 α -Androstandiol	-	-	-	-

MAGENMUSKEL

	Hahn	Huhn	Hähnchen	Hühnchen
<u>Testosteron</u>	22%	83%	12%	37%
5 α -Dihydrotestosteron	-	-	-	-
Δ -4-Androstendion	22%	<5%	-	<5%
5 α -Androstandion	-	-	<5%	-
5 α -Androsteron	-	<5%	-	-
3 α -5 α -Androstandiol	41%	10%	75%	37%
3 β -5 α -Androstandiol	-	-	-	-

HERZMUSKEL

	Hahn	Huhn	Hähnchen	Hühnchen
<u>Testosteron</u>	10%	92%	24%	15%
5 α -Dihydrotestosteron	-	-	-	-
Δ -4-Androstendion	22%	6%	-	15%
5 α -Androstandion	-	-	-	-
5 α -Androsteron	-	-	12%	8%
3 α -5 α -Androstandiol	49%	-	57%	53%
3 β -5 α -Androstandiol	-	-	-	-

Tabelle 3:

Ergebnisse von Inkubationsversuchen mit
³H- oder ¹⁴C-markiertem Testosteron

Magenmuskel

Bei sämtlichen Tieren war als Metabolit von Testosteron $3\alpha 5\alpha$ -Androstandiol nachzuweisen, wobei beim Huhn ein deutlich niedrigerer Wert erhalten wurde, als bei den übrigen Tieren. Beim Hahn entstand außerdem $\Delta 4$ -Androstendion.

Herzmuskel

Beim Huhn fand nur eine geringe Konversion von Testosteron zu $\Delta 4$ -Androstendion statt. Bei den übrigen Tieren, die eine erheblich höhere Umwandlungsrate aufwiesen, wurde Testosteron zu $\Delta 4$ -Androstendion, 5α -Androsteron und hauptsächlich zu $3\alpha 5\alpha$ -Androstandiol abgebaut.

3) In-Vitro-Metabolismus von 5α -Dihydrotestosteron (Siehe Tabelle 4)

Bei den untersuchten Tieren fand ein erheblicher Abbau von 5α -Dihydrotestosteron bei allen Inkubationsversuchen statt.

Skelettmuskel

Beim Hahn wurde 5α -Dihydrotestosteron zu den beiden Diolen reduziert, bei den Jungtieren entstand 5α -Androsteron und 5α -Androstandion.

Magenmuskel

Bei den Jungtieren und beim Hahn fand eine Reduktion von 5α -Dihydrotestosteron zu den beiden Diolen statt.

SKELETTMUSKEL

	Hahn	Huhn	Hähnchen	Hühnchen
<u>5α-Dihydrotestosteron</u>	14%		26%	27%
Testosteron	-		-	-
Δ -4-Androstendion	-		-	-
3 α -5 α -Androstandiol	35%		<5%	<5%
3 β -5 α -Androstandiol	36%		<5%	<5%
5 α -Androsteron	-		11%	35%
5 α -Androstandion	-		8%	17%

MAGENMUSKEL

	Hahn	Huhn	Hähnchen	Hühnchen
<u>5α-Dihydrotestosteron</u>	12%		7%	20%
Testosteron	-		-	-
Δ -4-Androstendion	-		-	-
3 α -5 α -Androstandiol	29%		16%	34%
3 β -5 α -Androstandiol	27%		17%	5%
5 α -Androsteron	-		-	<5%
5 α -Androstandion	-		-	<5%

HERZMUSKEL

	Hahn	Huhn	Hähnchen	Hühnchen
<u>5α-Dihydrotestosteron</u>	22%		8%	35%
Testosteron	-		-	-
Δ -4-Androstendion	-		-	-
3 α -5 α -Androstandiol	21%		28%	22%
3 β -5 α -Androstandiol	8%		7%	<5%
5 α -Androsteron	-		5%	6%
5 α -Androstandion	-		-	<5%

Tabelle 4:

Ergebnisse von Inkubationsversuchen mit
³H- oder ¹⁴C-markiertem 5 α -Dihydrotesto-
steron

Herzmuskel

Hauptmetabolit von 5α -Dihydrotestosteron war bei allen untersuchten Tieren $3\alpha 5\alpha$ -Androstandiol, daneben entstanden noch $3\beta 5\alpha$ -Androstandiol bzw. 5α -Androsteron.

4) Die Ergebnisse - bezogen auf Skelett-, Magen- und Herzmuskel

Die Ergebnisse lassen sich, bezogen auf die 3 Muskelarten, zusammenfassen wie folgt:

Skelettmuskel:

Beim Huhn trat nur eine geringe Metabolisierung von Androgenen auf.

Der Skelettmuskel des Hahns wies Enzymsysteme auf, die Testosteron zu $\Delta 4$ -Androstendion und $3\alpha 5\alpha$ -Androstandion, sowie $\Delta 4$ -Androstendion zu 5α -Androstandion metabolisieren konnten. Dihydrotestosteron wurde zu den 5α -Androstandiolen abgebaut.

Der Skelettmuskel der Jungtiere besaß die größte Enzymaktivität. Beim Hähnchen wurde Testosteron vorwiegend zu $3\alpha 5\alpha$ -Androstandiol, $\Delta 4$ -Androstendion und 5α -Androsteron umgewandelt.

Als Metaboliten von Testosteron waren beim Hühnchen $\Delta 4$ -Androstendion, 5α -Androstandion und 5α -Androsteron zu finden, 5α -Androstandion war der Hauptmetabolit von $\Delta 4$ -Androstendion.

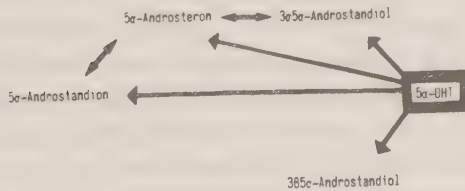
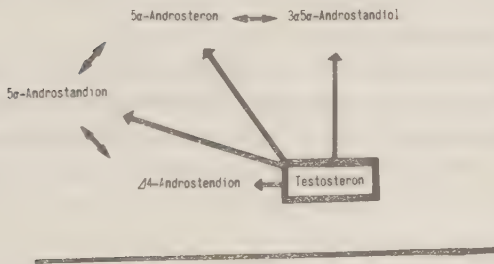
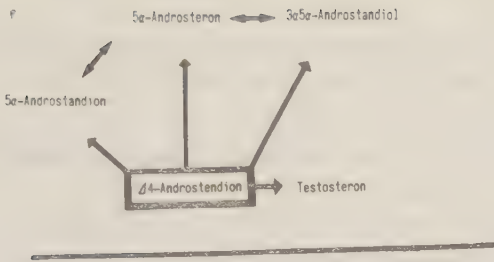


Abb. 8:

Oben: Das Substrat Δ4-Androstendion mit den gefundenen Metaboliten

Mitte: Das Substrat Testosteron mit den gefundenen Metaboliten

Unten: Das Substrat 5α-Dihydrotestosteron = 5α-DHT mit den gefundenen Metaboliten

5 α -Dihydrotestosteron wurde bei beiden Jungtieren zu den 5 α -Androstandiolen reduziert.

Magenmuskel:

Testosteron wurde von allen Tieren zu 3 α 5 α -Androstandiol abgebaut.

Beim Hahn entstand außerdem Δ 4-Androstendion.

Metaboliten von Δ 4-Androstendion bei Huhn und Hahn waren 5 α -Androstandion und 5 α -Androsteron, beim Hähnchen entstand neben 5 α -Androsteron 3 α 5 α -Androstandiol.

Der Magenmuskel des Hühnchens besaß eine hohe Konversionsrate von Δ 4-Androstendion zu Testosteron. 5 α -Dihydrotestosteron wurde von Magenmuskeltgewebe aller untersuchten Tiere zu den 5 α -Androstandiolen reduziert.

Herzmuskel:

Beim Huhn trat eine auffällig geringe Metabolisierung von Androgenen auf.

Bei den übrigen Tieren wurde Testosteron überwiegend zu 3 α 5 α -Androstandiol umgewandelt.

Beim Hahn entstand außerdem Δ 4-Androstendion. Bei Inkubation mit diesem Hormon entstand beim Herzmuskel des Hahnes vor allem 5 α -Androstandion.

Eine Reduktion von Δ 4-Androstendion zu Testosteron trat beim Hühnchen und in geringem Ausmaß beim Huhn auf.

Bei allen Tieren war als Metabolit von Δ 4-Androstendion 5 α -Androsteron nachzuweisen.

V DISKUSSION

1) Besprechung der Methode

a) Inkubation

Die Inkubation des Muskelgewebes erfolgte nach den Angaben von RAITH (26) und ENGELHARDT (11).

Bei jeder Versuchsreihe, bestehend aus Skelett-, Herz- und Magenmuskel eines Tieres, wurde jeweils ein Kontrollansatz mit dem entsprechenden markierten Hormon mitgeführt. Dabei wurden die Kontrollansätze ohne Gewebszugabe unter den gleichen Bedingungen inkubiert, eluiert und aufgetrennt, wie die Ansätze mit Gewebszugabe.

In keinem Fall konnte bei den Kontrollansätzen ein anderes als das inkubierte Hormon nachgewiesen werden.

Zwar können Bakterien steroidabbauende Enzymsysteme enthalten (18), wie aber aus Untersuchungen von ENGELHARDT (12) bekannt war, sind unter den gewählten Bedingungen (frisch entnommenes Muskelgewebe, gesunde Tiere, Inkubationszeit bis 4 Stunden) nur 0 - 8000 Keime/ml Inkubat nachzuweisen.

Aus diesem Grund und wegen der mitgeführten Kontrollansätze war nicht damit zu rechnen, daß ein bakterieller Androgenmetabolismus in Erwägung gezogen werden müßte.

b) Papierchromatographie

Die Probenextrakte wurden papierchromatographisch im System BUSH A₂ aufgetrennt (5).

Da bekannt ist, daß Testosteron in Zielorganen vorwiegend zu 5 α -hydrierten Verbindungen metabolisiert wird (4) und außerdem den 5 β -reduzierten Metaboliten eine biologische Aktivität weitgehend fehlt (9), war es sinnvoll, nur die 5 α -reduzierten Metaboliten zu untersuchen.

Die Tabelle 5 zeigt die R_T-Werte (T = Testosteron) von Testosteronmetaboliten im System BUSH A₂. Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß Testosteron mit dem System BUSH A₂ gut von einer Reihe von Metaboliten abzutrennen ist; diese Tabelle zeigt aber auch, daß zur Auftrennung von 5 α -Dihydrotestosteron und 44-Androstendion sowie zur Trennung von 3 α 5 α -Androstandiol, 3 β 5 α -Androstandiol und Testosteron die Papierchromatographie nach BUSH A₂ nicht ausreicht.

c) Gaschromatographie

Die Gaschromatographie hat sich zur Trennung von androgenen Hormonen besonders bewährt (10).

Die schnellere Temperatursteigerung war durch die Vortrennung im Papierchromatogramm möglich, so daß bei der gaschromatographischen Trennung nicht

Steroidreinsubstanz	Papierchromatographie
	BUSH A ₂ 23°C
	R _T -Werte
Androstandiole	0,9
Testosteron	1,0
5 α -Dihydrotestosteron	2,0
14-Androstendion	2,1
5 α -Androsteron	2,3
5 α -Androstandion	2,9

Tabelle 5:

R_T-Werte (T = Testosteron) von Testosteron, 14-Androstendion und 5 α -hydrierter Metaboliten dieser Androgene im Papierchromatographiesystem BUSH A₂.

mehr sämtliche in Frage kommenden Metaboliten zu berücksichtigen waren, sondern nur noch z.B.

3 α 5 α -Androstandiol, 3 β 5 α -Androstandiol und Testosteron oder

14-Androstendion und 5 α -Dihydrotestosteron von einander getrennt werden mußten.

So war es möglich, die relativen Retentionszeiten der Metaboliten in der Säule des Gaschromatographen zu verkürzen. Sie erscheinen dabei in unverändert gleicher Reihenfolge.

Um deutlich zu machen, daß die radioaktiv markierten Hormone identisch sind mit den zugesetzten "stummen" Hormonen, wurden zwei vom Hahn entnommene Skelettmuskelproben - beide mit 5 α -Dihydrotestosteron inkubiert - verschieden aufgearbeitet:

Nach der Elution der beiden Proben wurde die erste Probe nach dem oben beschriebenen Verfahren aufgetrennt. (Siehe Abb. 9)

Die zweite Probe wurde nach der Elution ohne Papierchromatographie mit einer Reihe von "stummen" Referenzsteroiden gaschromatographisch aufgetrennt. Dabei wurde - neben den "Massenpeaks" der "stummen" Hormone - durch einen nachgeschalteten Durchflußreaktor mit einem Proportionalzählrohr der Verlauf der Radioaktivität synchron aufgezeichnet. (Siehe Abb. 10)

Die obere Kurve von Abb. wurde vom Gaschromatographen aufgezeichnet und gibt die Registrie-

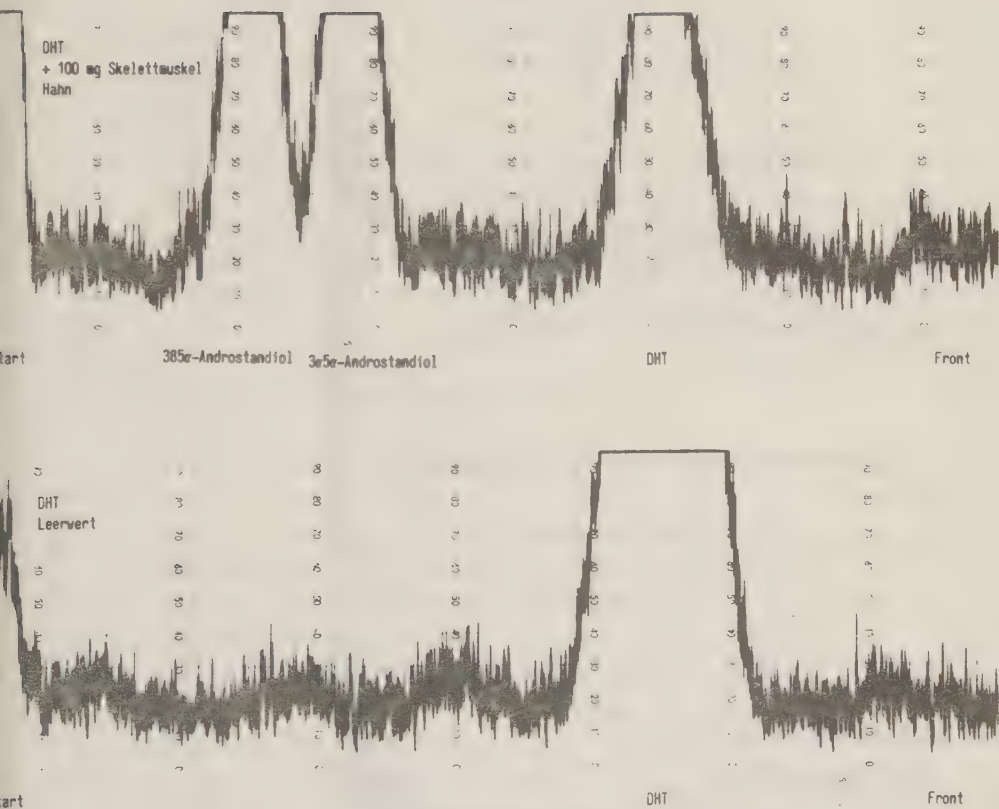


Abb. 9:

Oben: Die Abbildung zeigt die Auftrennung der Probe 1 in $3\beta 5\alpha$ -Androstandiol, $3\alpha 5\alpha$ -Androstandiol und 5α -Dihydrotestosteron

Unten: Der zugehörige Kontrollansatz

rung der "stummen" Hormone wider, die untere Kurve wurde vom Proportionalzählrohr erstellt und beschreibt die Registrierung der Radioaktivität.

Wie Abb.10 zeigt, erscheinen die von der Probe 1 im Papierchromatogramm aufgetrennten Hormone, nämlich $3\alpha 5\alpha$ -Androstandiol, $3\beta 5\alpha$ -Androstandiol und 5α -Dihydrotestosteron, bei der Probe 2 als Radioaktivitätpeaks unter den entsprechenden Massenpeaks.

2) Besprechung der Ergebnisse

a) Androgenmetabolismus durch Skelettmuskulatur

Die Inkubationsergebnisse am Skelettmuskel sind vergleichbar mit Ergebnissen, die an anderen Tieren und am Menschen gefunden wurden.

So zeigten SHIMAZAKI und Mitarbeiter (27), daß der Skelettmuskel des Hundes in vitro Testosteron zu 4α -Androstendion und weiter zu 5α -Androstandion metabolisieren kann.

THOMAS (28) fand bei der Inkubation von Hasenskelettmuskel mit markiertem 4α -Androstendion als Metaboliten 5α -Androstandion.

Bei In-Vitro-Untersuchungen mit Rattenmuskulatur fanden sowohl KRIEG (23) als auch TREMBLAY und Mitarbeiter (29) einen Abbau von 5α -Dihydrotesto-

steron zu Androstandiol. Diese Ergebnisse wurden von KRIEG und Mitarbeiter bei In-Vivo-Untersuchungen an kastrierten Ratten bestätigt (24).

Ebenfalls in einer In-Vivo-Untersuchung am Skelettmuskel von kastrierten und unkastrierten Ratten fanden BECKER und Mitarbeiter (2) einen Metabolismus von $3\alpha 5\alpha$ -Androstandiol zu 5α -Androsteron und von 5α -Androstandion zu 5α -Androsteron und zu den 5α -Androstandiolen.

BECKER und Mitarbeiter (1) fanden außerdem bei einer In-Vivo-Untersuchung am Menschen einen Abbau von 5α -Dihydrotestosteron zu den beiden 5α -Androstandiolen.

Wegen der verschiedenen Versuchsbedingungen und Analysemethoden sind die Ergebnisse hinsichtlich der Umwandlungsraten kaum vergleichbar. Es kann jedoch festgestellt werden, daß der hier bei der Leghornrasse gefundene Androgenmetabolismus erheblich ist, jedoch grundsätzlich kein neuer Umwandlungsschritt (wie z.B. die 5α -Reduktion) gefunden wurde.

b) Androgenmetabolismus durch Herzmuskulatur

Die Wirkung von Testosteron auf die Herzmuskulatur beschrieben BLASIUS und Mitarbeiter (3). Sie zeigten, daß durch Behandlung mit Testosteron

die spezifischen kontraktilen Herzmuskelproteine des Kaninchenherzens (Aktomyosin) vermehrt werden.

Von einer Metabolisierung von Androgenen durch Herzmuskulatur berichten KOCHAKIAN und STIDWORTHY (19), die bei Inkubationsversuchen mit Kaninchenherzgewebe eine Umwandlung von Δ^4 -Androstendion zu 5α -Androstandion feststellten.

KOCHAKIAN und Mitarbeiter (20) stellten außerdem bei Versuchen am Meerschweinchenherz eine Metabolisierung von Testosteron zu Δ^4 -Androstendion und von $3\alpha 5\alpha$ -Androstandiol zu 5α -Androsteron fest.

Die hier vorgelegten Ergebnisse von Hühnervögeln der Leghornrasse zeigen, daß bei diesen Tieren der Herzmuskel ebenso wie der Skelettmuskel einen erheblichen Androgenmetabolismus unter den gewählten Bedingungen bewirken kann.

Bei den weiblichen Tieren trat durch die Umwandlung von Δ^4 -Androstendion zu Testosteron eine Wirkungsverstärkung auf.

c) Androgenmetabolismus durch die glatte Magensmuskulatur

Auf die Beteiligung des Intestinums am Androgenmetabolismus weisen Untersuchungen von ENGELHARDT (13) hin; er fand eine Konversion von Δ^4 -Androstendion zu Testosteron und umgekehrt in

der Magenschleimhaut des Menschen. Ein Metabolismus durch Magenmuskel konnte beim Menschen vom gleichen Autor nicht gefunden werden.

Die Ergebnisse der Inkubationsversuche mit Hahn-, Huhn-, Hähnchen- und Hühnchenmagenmuskel zeigen jedoch, daß bei diesen Vögeln ein Androgenmetabolismus stattfindet, der vergleichbar ist mit den Ergebnissen, die am Skelettmuskel gewonnen wurden.

Auffällig ist, daß eine Konversion von Δ^4 -Androstendion zu Testosteron nur bei den weiblichen Tieren und nur bei Magen- und Herzmuskulatur, nicht jedoch bei der Skelettmuskulatur gefunden wurde.

d) Alters- und Geschlechtsabhängigkeit vom Androgenmetabolismus an Muskelgewebe

Über die Abhängigkeit des extrahepatischen Androgenmetabolismus vom Lebensalter berichten GLOYNA und WILSON (15) in Untersuchungen an Prostata und Epidydimis bei verschiedenen Tierarten. Dabei zeigten sie, daß, je nach Tierart, die Umwandlungsrate mit dem Lebensalter steigen (Hund) oder auch fallen kann (Stier).

Daß diese Altersabhängigkeit auch für Skelettmuskel gelten kann, zeigten KELCH und Mitarbeiter (17) bei In-Vitro-Untersuchungen am Menschen. Sie fanden dabei, daß ein ausgedehnter Metabo-

lismus im fetalen Muskelgewebe beiderlei Geschlechts stattfand, wobei aus Testosteron vorwiegend Δ^4 -Androstendion entstand. Bei Skelettmuskel von Erwachsenen war hingegen nur ein geringer (beim Mann) bzw. kein Metabolismus (bei der Frau) festzustellen.

Diese Befunde lassen sich gut auf die vorliegenden In-Vitro-Ergebnisse am Skelettmuskel von Hühnern der Leghornrasse übertragen.

Auch hier war der Skelettmuskel der Jungtiere am aktivsten, während der Skelettmuskel des Hahns eine geringere Umsatzrate zeigte und der Skelettmuskel des Huhns nur wenig Aktivität aufwies.

Eine unterschiedliche Metabolisierung bei weiblichen und männlichen Tieren, wie sie bei der Rattenleber ausführlich beschrieben wurde (21), war insofern festzustellen, als nur die weiblichen Tiere in Herz- und Magenmuskulatur Testosteron zu Δ^4 -Androstendion umwandeln konnten.

VI ZUSAMMENFASSUNG

=====

Ausgehend von der Überlegung daß in vitro durch Hühnererythrozyten eine 5α -Reduktion von Testosteron zu 5α -Dihydrotestosteron stattfand - also eine biologische Wirkungsverstärkung eintrat - wurde mit dieser In-Vitro-Untersuchung geprüft, ob im Muskelgewebe von Hühnern der Leghornrasse ebenfalls Testosteron zu 5α -Dihydrotestosteron reduziert wird, bzw. zu welchen 5α -hydrierten Androgenen Testosteron umgewandelt wird.

Des weiteren wurde untersucht, ob aus Δ^4 -Androstendion durch Reduktion am C-Atom 17 Testosteron entstehen kann und zu welchen Metaboliten 5α -Dihydrotestosteron abgebaut wird.

Zu diesem Zweck wurde 100 mg Skelett-, Herz- und Magenmuskel von einem erwachsenen Hahn, von einem erwachsenen Huhn, von einem 10 Tage alten Hähnchen und von einem 20 Tage alten Hühnchen mit radioaktiv markiertem Hormon (Δ^4 -Androstendion, Testosteron, 5α -Dihydrotestosteron) 2 Stunden lang inkubiert. Die Hormone -extrahiert mit Magnesiumtrisilikat - wurden in dem System BUSH A₂ absteigend chromatographiert, anschließend mit einem Radiopapierchromatographen lokalisiert.

Die einzelnen Radioaktivität-"Peaks" wurden aus dem Papierchromatogramm eluiert, mit nicht markierten Referenzsteroiden gaschromatographiert

und entsprechend diesen Referenzsteroiden einem Gasfraktionskollektor zugeführt.

Die ^{14}C - bzw. ^3H -Aktivität wurde in einem Flüssigkeitsszintillationszähler gemessen.

Die Berechnung erfolgte auf Grundlage des Papierchromatogramms, wobei das Gaschromatogramm zur weiteren Auftrennung bzw. zur Bestätigung diente.

Die Ergebnisse lassen sich zusammenfassen wie folgt:

Skelettmuskel

Beim Huhn trat nur eine geringe Metabolisierung von Androgenen auf.

Der Skelettmuskel des Hahns wies Enzymsysteme auf, die Testosteron zu Δ^4 -Androstendion und weiter zu 5α -hydrierten Androgenen metabolisieren konnten.

Der Skelettmuskel der Jungtiere besaß die größte Enzymaktivität, wobei als Metaboliten von Testosteron, 5α -Dihydrotestosteron und Δ^4 -Androstendion eine Reihe von 5α -hydrierten Androgenen entstand.

Magenmuskel

Testosteron wurde von allen Tieren zu $3\alpha 5\alpha$ -Androstandiol abgebaut.

Bei der Metabolisierung von Δ^4 -Androstendion und 5α -Dihydrotestosteron entstanden 5α -hydrierte Metaboliten.

Der Magenmuskel des Hühnchens besaß eine hohe Konversionsrate von Δ^4 -Androstendion zu Testosteron.

Herzmuskel

Beim Huhn trat eine geringere Metabolisierung von Androgenen auf als bei den übrigen Tieren. Als Metaboliten von 5α -Dihydrotestosteron, Testosteron und Δ^4 -Androstendion wurden 5α -hydrierte Androgene gefunden.

Eine Konversion von Δ^4 -Androstendion zu Testosteron trat beim Hühnchen und in geringem Ausmaß beim Huhn auf.

VII LITERATURANGABEN

- 1) BECKER H., KAUFMANN J., KLOSTERHALFEN H.,
VOIGT:
In vivo uptake and metabolism of ^3H -Testo-
steron and ^3H -5 -Dihydrotestosteron by human
benign prostatic hypertrophy.
Acta Endocrin. 71 589-599 (1972)
- 2) BECKER H., GRABOSCH E., HOFFMANN C., VOIGT K.D.:
Metabolism and mode of action of androgens
in target tissues of male rats.
Acta Endocrin. 73 407-416 (1973)
- 3) BLASIUS R., KÄFER K., SEIT W.:
Untersuchungen über die Wirkungen von Testo-
steron auf die kontraktilen Strukturproteine
des Herzens.
Klin. Wschr. 35 308-310 (1957)
- 4) BURIC L., BECKER H., PETERSEN C., VOIGT K.D.:
Metabolism and mode of action of androgens
in target tissues of male rats.
Acta Endocrin. 69 153-164 (1972)
- 5) BUSH I.E.:
The Chromatographie of Steroids.
Pergamon Press. Oxford-London-New York-
Paris (1961)
- 6) CHINOY N.J., SHETH K.M., SHAH V.C.:
A comparative histophysiological study on
the normal, castrated and testosterone-
treated levator ani muscle of rodents.
Acta Endocrin. 74 389-398 (1973)

- 7) DORFMAN R.I. and UNGAR F.:
Metabolism of Steroid Hormones.
Academic Press, New York, London (1965)
- 8) DORFMAN R.I.: In:
Methods in Hormone Research. Vol. V,
Steroidal Activity in Experimental Animals
and Man. Academic Press New York, London
(1966)
- 9) DORFMAN R.I.: In:
Methods in Hormone Research. Biol. II,
Academic Press New York (1969)
- 10) EIK-NES K.B., HORNING E.C.:
Gas Phase Chromatographie of Steroids.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
(1968)
- 11) ENGELHARDT D.:
Hepatischer und Extrahepatischer Stoffwech-
sel von Testosteron beim Menschen.
Habilitationsschrift S 23/24 (1973)
- 12) ENGELHARDT D.:
Hepatischer und Extrahepatischer Stoffwech-
sel von Testosteron beim Menschen.
Habilitationsschrift S. 36-38 (1973)

- 13) ENGELHARDT D.:
Hepatischer und Extrahepatischer Stoffwechsel von Testosteron beim Menschen.
Habilitationsschrift S. 143-146 (1973)
- 14) GILGAN M.W., IDLER D.R.:
The conversion of Androstenedione to testosterone by some lobster (*Homarus americanus* Milne Edwards) tissues.
Gen. comp. Endocrin. 9, 319-324 (1967)
- 15) GLOYNA R.E., WILSON J.D.:
A comparative study of the conversion of testosterone to 17- β -hydroxy-5 α -androstane-3-one (Dihydrotestosteron) by prostate and epididymis.
J. Clin. Endocr. 29, 970-977 (1969)
- 16) KARL H.J., RAITH L.:
Bisher unveröffentlichte Untersuchungen über den Testosteronstoffwechsel von Hühnererythrozyten.
- 17) KELCH R.P., LINDHOLM U.B., JAFFE R.B.:
Testosterone metabolism in target tissues:
2. Human fetal and adult reproductive tissues, perineal skin and skeletal muscle.
J. Clin. Endocr. 32, 449-456 (1971)

- 18) KOCHAKIAN C.D.:
Die anabole und androgene Aktivität von
Androgenen.
Klin. Wschr. 17, 881-884 (1961)
- 19) KOCHAKIAN C.D., STIDWORTHY G.:
Metabolism of Δ^4 -androstene-3,17dione by
tissue homogenates.
J. biol. chem. 210, 933-939 (1954)
- 20) KOCHAKIAN C.D., CARROL B.R., UHRI B.:
Metabolism of C₁₉-steroids by homogenates
of kidney, heart, testes and prostate.
Amer. J. Physiol. 189, 83-85 (1957)
- 21) KOCHAKIAN C.D., ARIMASA N.: In:
Anabolic-Androgenetic Steroids.
Kap.: The Metabolism in Vitro of Anabolic-
Androgenetic Steroids by Mammalian Tissues.
S. 333-340, Springer-Verlag Berlin-Heidel-
berg-New York (1976)
- 22) KRIEG M., VOIGT K.D.:
In vitro binding and metabolism of androgens
in various organs: a comparative study.
J. steroid Biochem. 7, 1005-1012 (1976)
- 23) KRIEG M.:
Characterization of the androgen receptor
in the skeletal muscle of the rat.
Steroids 28, 261-274 (1976)

- 24) KRIEG M., SZALAY R., VOIGT K.D.:
Binding and metabolism of testosterone and
of 5 α -dihydrotestosterone in bulbocaverno-
sus/levator ani (BCLA) of male rats: In
vivo and in vitro studies.
J. steroid Biochem. 5, 453-459 (1974)
- 25) RAITH L., SEIFFERT G., KARL H.J.:
Stoffwechsel von Testosteron und Androsten-
dion in Leukozyten.
Verh. Dsch. Ges. Inn. Med. 1400-1402 (1974)
- 26) RAITH L., WIRTZ A., KARL H.J.:
5 α -Reduction of testosterone in mammary
tumors.
Acta endocr. (Kbh) Suppl. 184, 37 (1974)
- 27) SHIMAZAKI J., KURIHARA H., ITO Y., SHIDA K.:
Metabolism of testosterone in muscular tissue.
Gunma J. Med. Sci. 14, 100-105 (1965)
- 28) THOMAS P.Z.:
Metabolism of androst-4-ene-3,17-dione-4-¹⁴C
by rabbit skeletal muscle in vitro.
J. Biol. Chem. 243, 6110-6114 (1968)
- 29) TREMBLAY R.R., DUBE J.Y., HO-KIM M.A., LESAGE R.:
Determination of rat muscles Androgen-Receptor.
Steroids 29, 185-195 (1977)

30) WIEDEMANN M., RAITH L., KARL H.J.:

Untersuchungen über die Adsorption von Steroiden an Florisil und Amberlite. Methode der getrennten Bestimmung der Glucuronide und Sulfate von Androgenen.

Z. Anal. Chem. 252, 287-290 (1970)

Die Überlassung des interessanten Themas verdanke ich Herrn Prof. Dr. med. H.J. Karl.
Ich danke ihm herzlich für seine freundliche Unterstützung und Beratung.

Weiterhin bedanke ich mich bei Fr. Reichel und Fr. Berberich für die gute Einarbeitung in die Methodik.

LEBENS LAUF

Am 13. Oktober 1952 wurde ich, Albert Josef Geiselbrecht, als Sohn des Kupferschmieds Albert Geiselbrecht und der Hausfrau Maria Geiselbrecht, geborene Maier, in Garching an der Alz geboren.

Von 1959 bis 1963 besuchte ich die Volksschule in Taching. 1972 machte ich nach 9-jährigem Besuch des Chiemgau-Gymnasiums in Traunstein das Abitur.

Von Juli 1972 bis Oktober 1973 leistete ich beim Bayerischen Roten Kreuz in Trostberg meinen Zivildienst ab.

Anschließend begann ich mit dem Medizinstudium an der Ludwig-Maximilian-Universität in München, das ich im November 1979 erfolgreich abschließen konnte.

Als Famulus arbeitete ich zwei Monate bei einem arbeitsmedizinischen Zentrum, sowie je einen Monat in der Dermatologischen Poliklinik der Universität München und im Zentralkrankenhaus Gauting.

Von 1975 bis 1979 bearbeitete ich bei Prof. Dr. med. H.J. Karl meine Doktorarbeit.

Am 23. September 1977 heiratete ich die Krankenschwester Elfriede Mochti, am 14. April 1978 wurde unsere Tochter Katrin Julia Geiselbrecht geboren.

München, den 13.11.1979

